

22 JUL 2005

10/543177
PCT/KR 2004/000000

0/KR 20.01.2004

RECEIVED

10 FEB 2004

WIPO PCT



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0042442
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 06월 27일
Date of Application JUN 27, 2003

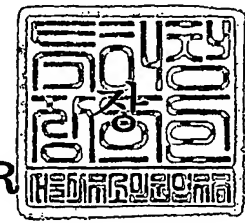
출원인 : 크리스탈지노믹스(주) 외 1명
Applicant(s) CRYSTALGENOMICS, INC., et al.

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



2004 년 01 월 08 일

특 허 청
COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】

【서류명】 특허출원서
【권리구분】 특허
【수신처】 특허청장
【제출일자】 2003.06.27
【발명의 명칭】 글리코겐 합성효소 키나아제 3 β 활성 억제 화합물, 이의 제조 방법 및 이를 함유하는 약학 조성물
【발명의 영문명칭】 COMPOUNDS INHIBITING GLYCOGEN SYNTHASE KINASE 3BETA ACTIVITY, METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME
【출원인】
【명칭】 크리스탈지노믹스 (주)
【출원인코드】 1-2001-035999-1
【출원인】
【명칭】 주식회사 유유
【출원인코드】 1-1998-003019-9
【대리인】
【성명】 이현실
【대리인코드】 9-1999-000366-5
【포괄위임등록번호】 2001-053071-3
【포괄위임등록번호】 2002-076567-9
【대리인】
【성명】 장성구
【대리인코드】 9-1998-000514-8
【포괄위임등록번호】 2001-053069-3
【포괄위임등록번호】 2002-076564-7
【발명자】
【성명의 국문표기】 조중명
【성명의 영문표기】 CHO, Joong Myung
【주민등록번호】 481215-1019419
【우편번호】 305-762
【주소】 대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 509-401
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

이태규

【성명의 영문표기】

LEE, Tae Gyu

【주민등록번호】

600717-1030122

【우편번호】

305-762

【주소】

대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 405-1504

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

노성구

【성명의 영문표기】

R0, Seonggu

【주민등록번호】

600715-1017114

【우편번호】

305-761

【주소】

대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 206-907

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

김진환

【성명의 영문표기】

KIM, Jin Hwan

【주민등록번호】

620317-1408313

【우편번호】

305-345

【주소】

대전광역시 유성구 신성동 두레아파트 108-108

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

전영호

【성명의 영문표기】

JEON, Young Ho

【주민등록번호】

620920-1000117

【우편번호】

305-345

【주소】

대전광역시 유성구 신성동 한울아파트 105-506

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

황광연

【성명의 영문표기】

HWANG, Kwang Yeon

【주민등록번호】

660627-1057619

【우편번호】 135-240
【주소】 서울특별시 강남구 개포동 대청아파트 304-1305
【국적】 KR
【심사청구】 청구
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의
 한 출원심사 를 청구합니다. 대리인
 이현실 (인) 대리인
 장성구 (인)
【수수료】
【기본출원료】 20 면 29,000 원
【가산출원료】 60 면 60,000 원
【우선권주장료】 0 건 0 원
【심사청구료】 8 항 365,000 원
【합계】 454,000 원
【감면사유】 중소기업
【감면후 수수료】 227,000 원
【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약】

본 발명은 글리코젠 합성효소 키나아제 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)의 활성을 억제하는 하기 일반식 I의 화합물, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 약학 조성물에 관한 것으로, 일반식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체를 포함하는 본 발명의 약학 조성물은 GSK-3 β 의 활성을 억제하여 신호전달을 조절함으로써 당뇨병, 비만, 치매, 뇌졸중, 양극성 질환의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

O=C1C=C(O)C2=C1N=C(N2)c3ccc(Cl)cc3N(R1)R2

(I)

상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소;

비치환되거나 쇠 중의 탄소 위에 치환된 선형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬, 또는 비치환되거나 쇠 중의 탄소 위에 치환되고 쇠 중의 탄소가 질소, 황 또는 산소로 하나 이상 치환된 선형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬.

(여기에서, 탄소 위에 치환될 수 있는 치환기는 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 설포닐아미드, 알칸설포닐 또는 아미드;

비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 아미드, 디옥소이소인돌로 치환된 방향족;

히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 또는 아미드로 치환된 방향족으로 치환된 설폰아미노로 치환된 방향족;

비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 또는 아미드로 치환되고 고리 중에 질소, 황 또는 산소를 포함하는 방향족; 또는

비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 또는 아미드로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬임); 또는

비치환되거나 치환기를 가진 방향족, 또는 비치환되거나 치환기를 가지고 고리 중에 질소, 황 또는 산소를 포함하는 방향족

(여기에서, 상기 치환기는 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 설폰아미드, 알칸설폰 또는 아미드;

비치환되거나 쇠 중의 탄소 위에 치환된 선형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬; 또는

쇠 중의 탄소가 질소, 황 또는 산소로 하나 이상 치환된 선형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬이고,

상기 알킬에 치환될 수 있는 치환기는 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 설폰아미드, 알칸설폰 또는 아미드;

비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 아미드 또는 디옥소이소인돌로 치환된 방향족;

히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 설폰아미드, 알칸설폰 또는 아미드로 치환된 방향족으로 치환된 설폰아미노로 치환된 방향족;

비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 설폰아미드, 알칸설폰 또는 아미드로 치환되고 고리 중에 질소, 황 또는 산소를 포함하는 방향족; 또는

비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 또는 아미드로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬임)

(상기에서 '고리 중에 질소, 황 또는 산소를 포함하는 방향족'은 피롤; 피라졸; 이미다졸; 1,2,3-트리아졸; 1,2,4-트리아졸; 아이속사졸; 옥사졸; 이소티아졸; 티아졸리딘; 티아졸; 1,2,5-옥사디아졸; 1,2,3-옥사디아졸; 1,2,5-티오디아졸; 1,2,3-티오디아졸; 1,3,4-옥사디아졸; 1,3,4-티오디아졸; 피리딘; 피리미딘; 또는 트라이아진임);이거나

R¹ 및 R²는 그들이 부착된 N 원자와 함께 비치환되거나 치환기를 가지고 고리를 형성할 수 있으며 이 고리에는 탄소 외에 황, 산소, 설폰, 설폭사이드, 카르보닐, 비치환되거나 치환된 질소가 포함될 수 있다.

【명세서】

【발명의 명칭】

글리코겐 합성효소 키나아제 3 β 활성 억제 화합물, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약학 조성물{COMPOUNDS INHIBITING GLYCOGEN SYNTHASE KINASE 3BETA ACTIVITY, METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 글리코겐 합성효소 키나아제 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)의 활성을 억제하는 신규 화합물, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

<2> 당뇨병 및 치매 치료제 등의 표적 단백질로 알려져 있는 글리코겐 합성효소 키나아제 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK-3)은 세린/트레오닌 단백질 키나아제 (serine/threonine protein kinase)로서, 포유류의 글리코겐 생성에 관여하는 글리코겐 합성효소 (glycogen synthase, GS)를 인산화시켜서 활성을 억제하는 효소이다. GSK-3은 GS 이외에 cAMP-반응성 요소 결합 단백질 (cAMP-response element binding protein)인 CREB, 번역 인자 (translation factor)인 eIF2B, 그리고 세포질 단백질 (cytosolic protein)인 ARP-시트레이트 라이아제 (ATP-citrate lyase) 및 억제제-2 (inhibitor-2) 등 많은 단백질을 인산화시킨다고 알려져 있다 (Eldar-Finkelman, H., *Trends in Mol. Med.* 8:126-132, 2002). 포유류의 GSK-3은 알파 (

α)와 베타 (β)의 두 가지 형태로 존재하고, 이 두 단백질은 촉매 도메인 (catalytic domain)의 서열이 98% 정도의 상동성을 갖는다. 다른 단백질 키나아제와는 달리 GSK-3은 세포 내에서 항상 활성을 갖고 있다가 외부에서 인슐린 (insulin), 표피 성장 호르몬 (epidermal growth factor, EGF), 상피 성장 호르몬 (fibroblast growth factor, FGF), Wnt 리간드 (ligands) 등에 의해 신호가 전달될 경우 그 활성이 억제되는 특징을 나타낸다.

<3> GSK-3이 억제되는 기작은 GSK-3 β 의 경우 9번째 아미노산 (GSK-3 β 는 21번째 아미노산)인 세린이 PKB (protein kinase B, Akt) 등에 의해 인산화되어 일어난다. 또한, GSK-3은 일부 기질의 경우 기질 내에 있는 인산화된 특정 세린 또는 트레오닌을 보다 더 잘 인식하는 특징을 갖는다. 이와 같이 기질이 인산기로 프라이밍 (priming)되는 아미노산의 배열은 S1-X-X-X-S2로 나타낼 수 있는데 (여기서, S는 세린, X는 20개 아미노산중 하나를 의미한다.), S1 위치의 세린이 인산화되기 위해서는 S2 위치의 세린이 먼저 인산화되어야 한다. 이와 같은 범주에 속하는 기질로는 GS, CREB, eIF2B, HSF-1 (heat shock factor 1), C/EBP α (CCAAT/enhancer binding protein alpha) 등이 속하고, 이 같은 기질을 프라이밍시키는 키나아제는 CK-2 (casein kinase 2), PKA (protein kinase A), p90RSK, MAP 키나아제, DYRK1A 등이 있다. 이와는 달리 c-Jun, c-myc, c-myb, β -카테닌 (catenin) 등은 프라이밍이 필요하지 않는 기질이다.

<4> 한편, GSK-3 β 의 9번째 세린이 인산화되면 GSK-3 β 의 활성이 억제되지만, 216번째 티로신이 인산화되면 효소활성이 증가한다. 티로신을 인산화시키는 효소는 칼슘-의존성 단백질 키나아제 (calcium-dependent protein kinase)인 PYK2와 cAMP-활성화 단백질 키나아제 (cAMP-activated protein kinase) ZAK1이 알려져 있다 (H. Eldar-Finkelman,

Trends in Mol. Med. 8:126-132, 2002; J. R. Woodgett, *Sci. STKE* 100:RE12, 2001). 그동안 GSK-3에 대한 연구는 당뇨병의 예방 및 치료와 관련하여 활발하게 진행되어 왔다. 제2형 당뇨병의 경우에 발생하는 인슐린 저항성 (insulin resistance)의 주요 문제점은 근육, 간, 지방세포 등에서 인슐린이 정상적으로 작용하지 않는다는 점이다. 실제로 당뇨병환자의 근육세포에서는 글리코겐 합성효소의 작용이 억제되어 글리코겐의 생성이 저하된다. 또한, 당뇨병환자의 경우 지방세포로 분화가 많이 일어나는데, 이러한 현상은 GSK-3이 억제되지 않고 활성화되어 있는 경우 C/EBP α 가 GSK-3에 의해 인산화되고, 이로 인해 활성화된 C/EBP α 가 지방세포 (adipocyte)로 분화되는데 필요한 여러 단백질을 많이 만들기 때문이다. 실제로 비만 당뇨병환자의 지방조직에서는 GSK-3의 효소활성이 대조군에 비해 2배 가량 높게 측정되었고 (H. Eldar-Finkelman, *Diabetes* 48:1662-1666, 1999), 제2형 당뇨병환자의 경우 GSK-3의 활성과 발현량이 건강한 사람에 비해 상당히 높았다 (S. E. Nikoulina et al., *Diabetes* 49:263-171, 2000). 따라서, GSK-3 효소의 활성을 억제하는 물질은 당뇨병 치료제로서의 이용가능성이 상당히 높다고 볼 수 있다.

<5> 한편, GSK-3은 IRS-1 (insulin receptor substrate-1)의 세린도 인산화시킨다고 보고되었다 (H Eldar-Finkelman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 9660-9664, 1997). IRS-1의 세린이 인산화되면 IRS-1이 인슐린의 작용을 전달하는 기능을 상실하게 된다. 따라서, GSK-3이 활성화되면 GS의 활성도 억제될 뿐만 아니라 IRS-1의 기능도 억제되다가 인슐린이 작용하면 GSK-3의 활성이 억제되면서 인슐린에 의한 신호전달이 이루어지게 된다.

<6> GSK-3은 당뇨 이외에 치매에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 치매의 원인으로 알려져 있는 신경섬유 농축체 (neurofibrillary tangle)의 주요 성분인 tau 단백질은 미세소관 (microtubule)과 연관되어 있는데, 치매환자의 tau 단백질의 경우 GSK-3 β 에 의해 세린과 트레

오닌 위치가 인산화된다고 알려져 있다 (Mandelklw E. M. et al., *FEBS Lett.* 314:315-321, 1992; Hanger D. P. et al., *Neurosci. Lett.* 147:58-62, 1992). 실제로 tau와 GSK-3 β 를 발현하는 세포의 경우 미세소관 다발 (microbubule bundle)을 만드는 것이 관찰되었다. 즉, tau가 비정상적으로 과인산화되었을 경우 세포 내에서 섬유농축제를 형성하여 치매를 유발할 수도 있다는 것이다. 실제로 치매환자의 뇌에는 GSK-3 β 의 활성이 높게 측정되었고 (Yamaguchi H. et al., *Acta. Neuropathol.* 92:232-241, 1996), GSK-3을 뇌에서 발현하도록 유전자 조작된 형질전환 생쥐 (transgenic mice)의 경우 tau가 과인산화되면서 뉴런 (neuron)이 비정상적인 형태를 지니고 있었다 (Lucas J. J. et al., *EMBO J.* 20:27-39, 2001).

<7> 한편, 최근에는 아밀로이드 전구체 단백질 (amyloid precursor protein, APP)에서 만들어지는 아밀로이드 베타 펩티드 (amyloid beta peptide, Abeta)가 GSK-3을 활성화시킨다는 보고가 있다 (Takashima A. et al., *Neurosci. Lett.* 198:83-86, 1995). 이 같은 기작으로 Abeta가 신경섬유 농축제를 형성하여 치매를 일으킨다고 볼 수 있다. 또한, 치매에 관련된 프리세닐린 (presenilin)이 GSK-3과 결합할 수도 있기에 GSK-3은 tau의 인산화 및 Abeta와의 관련성으로 인하여 치매에 관련된 표적단백질로서 그 연구가 활발히 진행되고 있다.

<8> 또한, GSK-3은 세포사멸에도 관여한다고 보고된 바 있다. 즉, 크롬친화세포종 (pheochromocytoma, PC12) 세포에서 GSK-3을 과발현시키면 세포가 죽게되고, 소뇌 과립구 뉴런 (cerebellar granule neuron)에서 GSK-3이 활성화되면 세포가 죽는 것이 알려진 바 있다. 또한, GSK-3의 활성을 억제하면 생존 인자 (survival factor)인 PI3 키나아제의 감소로 인한 세포사멸이 방지됨을 알 수 있다 (Crowder R. J. & Freeman R. S.,

J. Biol. Chem. 275:34266-34271, 2000). 이러한 결과들로부터, GSK-3이 뉴런 세포의 사멸과 관련되어 있음을 알 수 있다. 이외에도 GSK-3은 양극성 질환 (bipolar disorder)인 정신병과도 관련되어 있는데, 이 증세에 사용되는 리튬 (lithium)과 발프로인산 (valproic acid)은 둘 다 모두 GSK-3의 활성을 억제하는 약물로 알려져 있는 물질들이다 (Elahi S. et al., 176:217-226, 1997). 따라서, GSK-3의 활성을 억제하는 물질을 이용하면 제2형 당뇨병, 치매, 양극성 질환과 같이 GSK-3의 과도한 작용에 의해 야기되는 관련 질환을 예방 및 치료할 수 있으므로 이를 이용한 억제제 화합물의 개발이 요구되고 있는 실정이다.

- <9> 이에 본 발명자들은 GSK-3 억제제 화합물을 개발하기 위해 예의 연구한 결과, 히드록시 벤조이미다졸 카르복실 아미드 (hydroxybenzoimidazole carboxylic amide)를 포함하는 화합물들이 GSK-3의 활성을 효과적으로 억제함을 발견하고 이들이 당뇨병, 비만, 치매, 뇌졸중, 양극성 질환 등의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

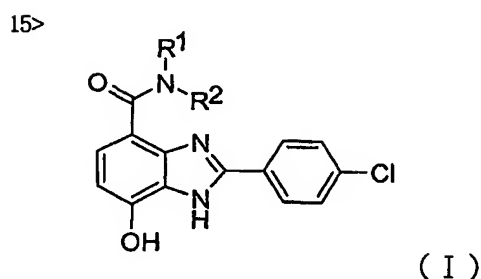
- 10> 본 발명의 목적은 당뇨병, 치매, 비만, 뇌졸중 및 양극성 질환과 같이 GSK-3 β 의 과도한 작용에 의해 야기되는 질환의 예방 및 치료에 사용될 수 있는 글리코젠 합성효소 키나아제 3 β 의 활성을 억제하는 신규 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체를 제공하는 것이다.
- 11> 또한, 본 발명의 목적은 상기 신규 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

- 12> 아울러, 본 발명의 목적은 상기 신규 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체를 함유하는, GSK-3 β 의 과도한 작용에 의해 야기되는 질환의 예방 및 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

- 13> 상기 목적에 따라, 본 발명은 글리코겐 합성효소 키나아제 3 β (이하, "GSK-3 β "라 약칭함)의 활성을 억제하는 하기 일반식 I의 화합물, 약학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체를 제공한다.

14> <화학식 1>



- 16> 상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소;
- 17> 비치환되거나 쇠 중의 탄소 위에 치환된 선형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬, 또는 비치환되거나 쇠 중의 탄소 위에 치환되고 쇠 중의 탄소가 질소, 황 또는 산소로 하나 이상 치환된 선형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬
- 18> (여기에서, 탄소 위에 치환될 수 있는 치환기는 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 설포닐아미드, 알칸설포닐 또는 아미드;

- 19> 비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 아미드, 디옥소이소인들로 치환된 방향족;
- 20> 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 또는 아미드로 치환된 방향족으로 치환된 설폰아미노로 치환된 방향족;
- 21> 비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 또는 아미드로 치환되고 고리 중에 질소, 황 또는 산소를 포함하는 방향족; 또는
- 22> 비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 또는 아미드로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬임); 또는
- 23> 비치환되거나 치환기를 가진 방향족, 또는 비치환되거나 치환기를 가지고 고리 중에 질소, 황 또는 산소를 포함하는 방향족
- 24> (여기에서, 상기 치환기는 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 설폰아미드, 알칸설폰 또는 아미드;
- 25> 비치환되거나 쇠 중의 탄소 위에 치환된 선형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬; 또는
- 26> 쇠 중의 탄소가 질소, 황 또는 산소로 하나 이상 치환된 선형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬이고,
- 27> 상기 알킬에 치환될 수 있는 치환기는 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 설폰아미드, 알칸설폰 또는 아미드;
- 28> 비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 아미드 또는 디옥소이소인들로 치환된 방향족;
- 29> 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 설폰아미드, 알칸설폰 또는 아미드로 치환된 방향족으로 치환된 설폰아미노로 치환된 방향족;

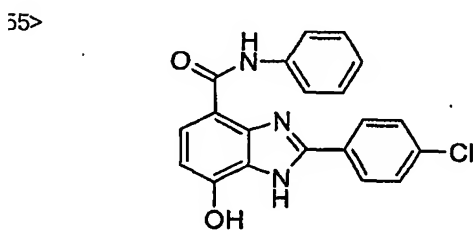
- 30> 비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 설폰아미드, 알칸설폰일 또는 아미드로 치환되고 고리 중에 질소, 황 또는 산소를 포함하는 방향족; 또는
- 31> 비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 또는 아미드로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬임)
- 32> (상기에서 '고리 중에 질소, 황 또는 산소를 포함하는 방향족'은 피롤; 피라졸; 이미다졸; 1,2,3-트리아졸; 1,2,4-트리아졸; 아이속사졸; 옥사졸; 이소티아졸; 티아졸리딘; 티아졸; 1,2,5-옥사디아졸; 1,2,3-옥사디아졸; 1,2,5-티오디아졸; 1,2,3-티오디아졸; 1,3,4-옥사디아졸; 1,3,4-티오디아졸; 피리딘; 피리미딘; 또는 트라이아진임);이거나
- 33> R¹ 및 R²는 그들이 부착된 N 원자와 함께 비치환되거나 치환기를 가지고 고리를 형성할 수 있으며 이 고리에는 탄소 외에 황, 산소, 설폰일, 설폭사이드, 카르보닐, 비치환되거나 치환된 질소가 포함될 수 있다.
- 34> 일반식 I의 화합물 중 바람직한 것은 R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 수소;
- 35> 비치환되거나 OH, NH₂ 또는 NO₂로 치환된 C₁-C₄ 알킬;
- 36> 비치환되거나 OH, C₁-C₄ 알킬옥시, NH₂, NO₂, 메탄설폰아미노, 에탄설폰아미노, 톨루엔설폰아미노, 디옥소이소인돌로 치환된 방향족으로 치환된 C₁-C₄ 알킬;
- 37> 비치환되거나 OH, NH₂ 또는 NO₂로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬;
- 38> 비치환되거나 OH, NH₂, NO₂ 또는 옥소기로 치환되고 고리 중에 1 내지 3개의 질소, 황 또는 산소 원자를 포함하는 C₃-C₈ 사이클로알킬로 치환된 C₁-C₄ 알킬

- 19> (여기에서, 고리 중에 1 내지 3개의 질소, 황 또는 산소 원자를 포함하는 사이클로알킬은 몰포린 또는 옥소피롤리딘임);
- 10> 비치환되거나 OH, NH₂, 히드록시알킬, 아미노알킬 또는 NO₂로 치환된 방향족;
- 11> 비치환되거나 Cl, OH, NH₂, NO₂, C₁-C₄ 알킬 또는 페닐로 치환되고 고리 중에 1 내지 3개의 질소, 황 또는 산소 원자를 포함하는 방향족으로 치환된 C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 아미노 알킬
- 12> (여기에서, 고리 중에 1 내지 3개의 질소, 황 또는 산소 원자를 포함하는 방향족은 피롤; 피라졸; 이미다졸; 1,2,3-트리아졸; 1,2,4-트리아졸; 아이속사졸; 옥사졸; 이소티아졸; 티아졸; 1,2,5-옥사디아졸; 1,2,3-옥사디아졸; 1,2,5-티오디아졸; 1,2,3-티오디아졸; 1,3,4-옥사디아졸; 1,3,4-티오디아졸; 피리딘; 피리미딘; 또는 트리아진임); 또는
- 43> 비치환되거나 OH, NH₂, NO₂, 메탄설폰아미노, 에탄설폰아미노, 톨루엔설폰아미노, 디옥소이소인돌 또는 티오펜설폰아미노로 치환된 C₁-C₄ 알킬로 치환된 방향족이거나,
- 44> R¹ 및 R²가 그들이 부착된 N 원자와 함께 비치환되거나 OH, NH₂ 또는 NO₂로 치환되고 고리 중에 1 내지 3개의 질소, 황 또는 산소를 포함하는 방향족 고리를 형성하는 화합물이다.
- 45> 더욱 바람직한 일반식 I의 화합물은 R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 수소;
- 46> 비치환되거나 OH, NH₂, NO₂, 몰포린, 니트로피리딘아미노, 피리딘 또는 옥소피롤리딘으로 치환된 C₁-C₄ 알킬;
- 47> 비치환되거나 Cl, CH₃ 또는 페닐로 치환된 이미다졸로 치환된 C₁-C₄ 알킬;

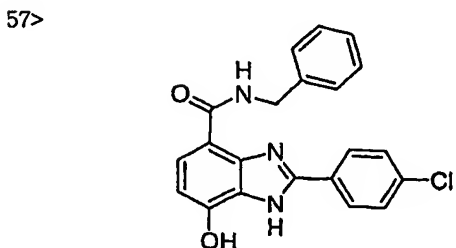
- 18> 비치환되거나 OH, NH₂, 메톡시, NO₂, 메탄설폰닐아미노, 에탄설폰닐아미노, 톨루엔설폰닐아미노 또는 디옥소이소인들로 치환된 페닐로 치환된 C₁-C₄ 알킬;
- 19> 비치환되거나 OH, NH₂ 또는 NO₂로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬;
- 30> 비치환되거나 OH, NH₂ 또는 NO₂로 치환된 페닐; 또는
- 31> 비치환되거나 OH, NH₂, NO₂, 메탄설폰닐아미노, 에탄설폰닐아미노, 톨루엔설폰닐아미노, 디옥소이소인들 또는 티오펜설폰닐아미노로 치환된 C₁-C₄ 알킬로 치환된 페닐이거나,
- 32> R¹ 및 R²가 그들이 부착된 N 원자와 함께 비치환되거나 OH, NH₂ 또는 NO₂로 치환된 피페리딘 고리를 형성하는 화합물이다

53> 본 발명의 일반식 I의 화합물 중 가장 바람직한 것은 하기 화합물들이다:

54> 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 페닐아미드

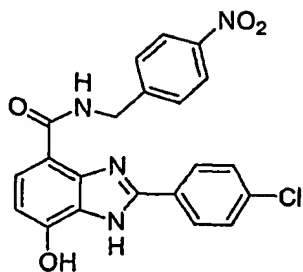


56> 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 페닐아미드



58> 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-니트로-벤질)-아미드

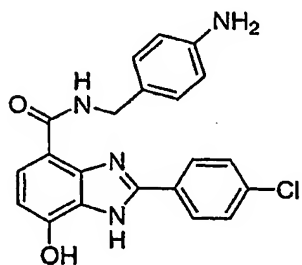
59>



60>

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-아미노-벤질)-아미드

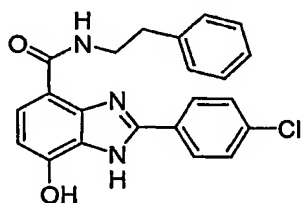
61>



62>

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 페닐-아미드

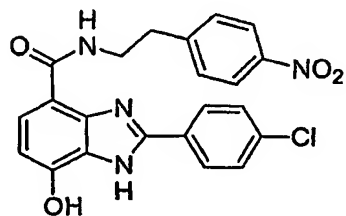
63>



64>

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-니트로-펜에틸)-아미드

65>



66>

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-아미노-펜에틸)-아미드

Nc1ccc(cc1)CCNC(=O)c2cc(O)ccc3c2n[nH]3c4ccc(Cl)cc4

五

Oc1ccc(cc1)CCNC(=O)c2cc(O)c3nc(cc3c2)c4ccc(Cl)cc4

에틸)-아미드

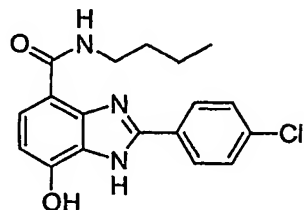
COc1cc(CNC(=O)c2ccc(O)c3[nH]c(C4=CC=C(Cl)C=C4)n3)c(C=C2)c1

아미트

O=C1C(=C(O)C=C2C(=C1)N=C(C2)C3=CC=C(C=C3)Cl)NC4CCCCC4O

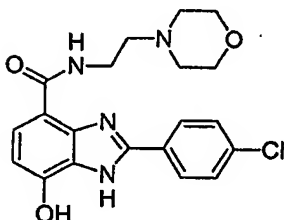
74> 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 부틸아미드

75>



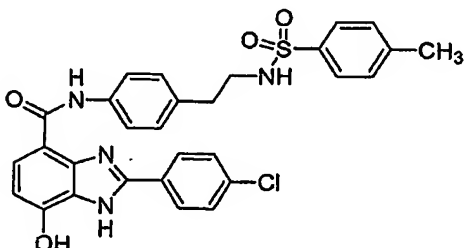
76> 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (2-몰포린-4-일-에틸)-아미드

77>



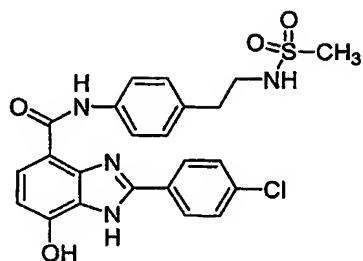
78> 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 {4-[2-(톨루엔-4-설포닐아미노)-에틸]-페닐}-아미드

79>



30> 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [4-(2-메탄설포닐아미노-에틸)-페닐]-아미드

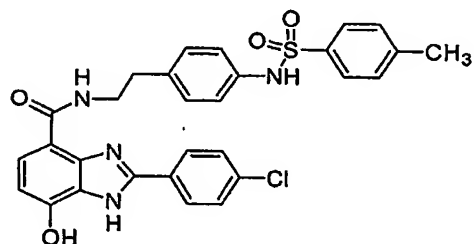
}1>



32>

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 {2-[4-(톨루엔-4-설폰닐아미노)-페닐]-에틸}-아미드

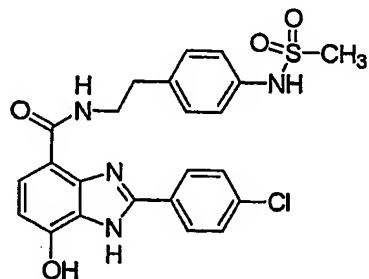
33>



34>

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [2-(4-메탄설폰닐아미노-페닐)-에틸]-아미드

35>

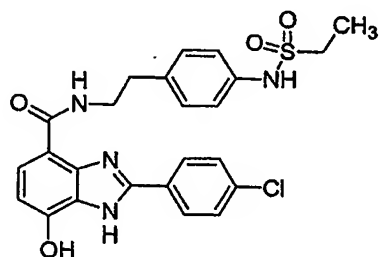


36>

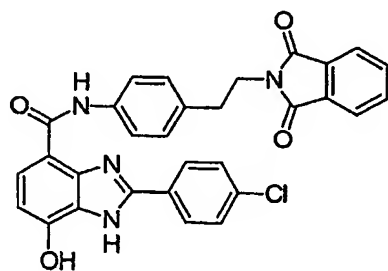
2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [4-(2-에탄설폰닐아미노-에틸)-페닐]-아미드

CCS(=O)(=O)NCCc1ccc(NC(=O)c2cc(O)c[nH]2c3cc(Cl)ccc3n1)cc1

89>

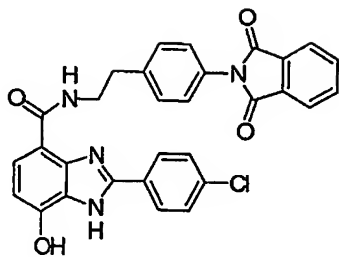


91>



72-21

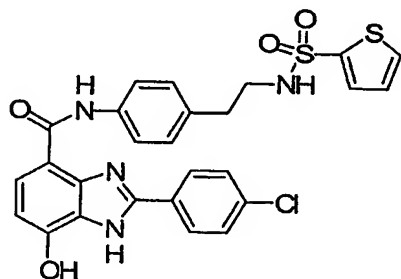
93>



94>

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 {4-[2-(티오펜-2-설폰아미노)-에틸]-페닐}-아미드

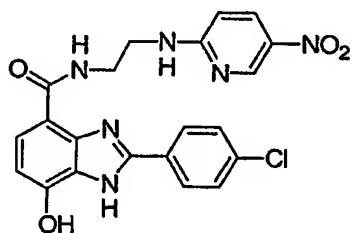
95>



96>

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (5-니트로피리딘-2-아미노-에틸)-아미드

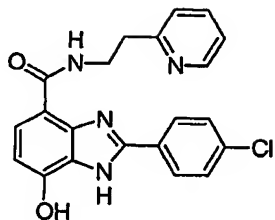
97>



98>

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (2-피리딘-2-일-에틸)-아미드

99>

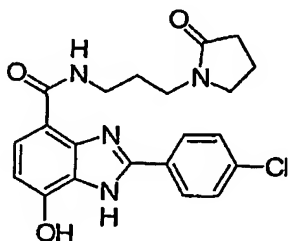


00>

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산

[3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-프로필]-아미드

01>

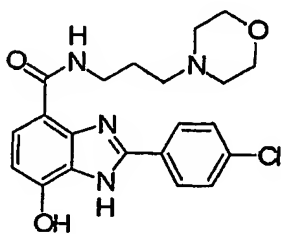


02>

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (3-몰포린-4-일-프로필)-

아미드

03>

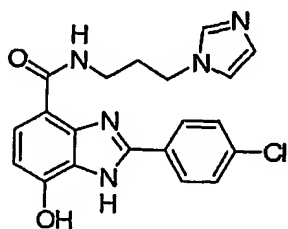


04>

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산

(3-이미다졸-1-일-프로필)-아미드

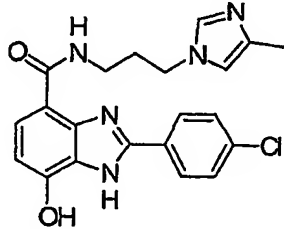
05>



06> 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산

[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드

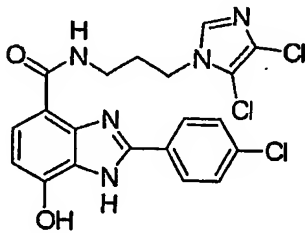
07>



08> 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [3-(4,5-디클로로-이미다

졸-1-일)-프로필]-아미드

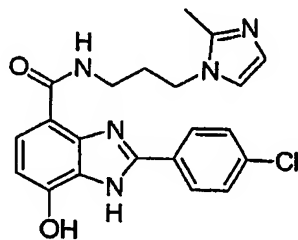
09>



10> 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산

[3-(2-메틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드

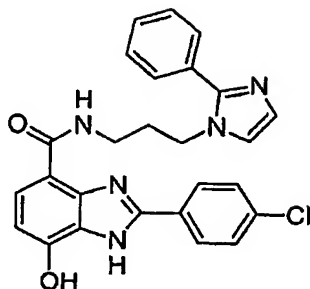
11>



12> 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산

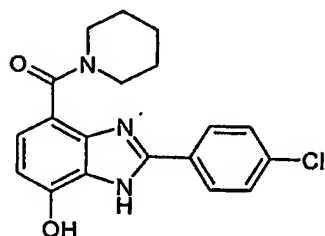
[3-(2-페닐-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드

3>



14> 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 싸이클로헥실-아미드

15>



16> 본 발명의 일반식 I의 화합물은 그 구조 내에 비대칭 탄소 중심을 가질 수 있으므로, 개개의 에난티오머 또는 부분입체이성체로 존재할 수 있고, 라세미체를 포함한 이들의 혼합물로도 존재할 수 있으며, 이러한 이성체 또는 이들의 혼합물 역시 본 발명의 범위에 포함된다.

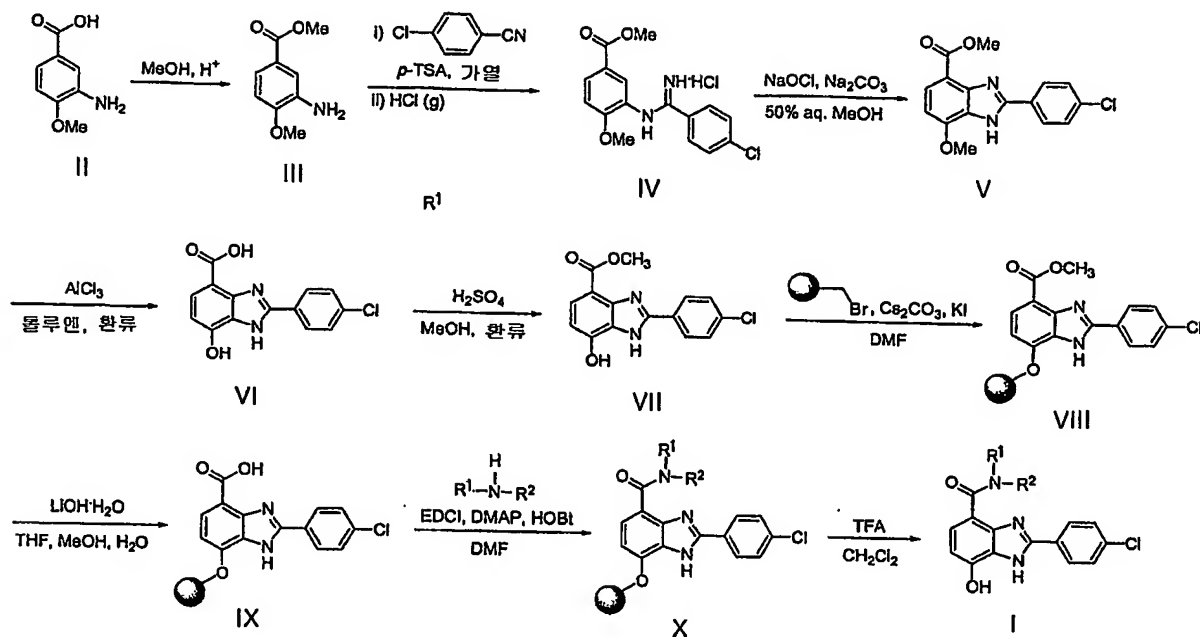
17> 본 발명에 따른 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 염에는 알칼리금속 수산화물 (예: 수산화나트륨, 수산화칼륨), 알칼리금속 중탄산염 (예: 중탄산나트륨, 중탄산칼륨), 알칼리금속 탄산염 (예: 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘) 등과 같은 무기염기와 1차, 2차, 3차 아민 아미노산과 같은 유기염기가 포함된다.

18> 본 발명의 화합물들은 또한 용매화물, 특히 수화물의 형태로 제공될 수도 있다. 수화는 상기 화합물을 제조하는 동안 일어나거나, 또는 화합물의 흡습성으로 인해 시간이 경과함에 따라 일어날 수 있다.

19> 또한, 본 발명은 상기 GSK-3 β 억제 활성을 나타내는 화합물의 제조방법을 제공한다.

20> 본 발명에 따른 GSK-3 β 억제 화합물의 제조과정은 하기 반응식 1과 같다.

21> 【반응식 1】



22> 상기 반응식 1에서 p-TSA는 p-톨루엔설폰산이고, DMF는 디메틸포름아미드이고, THF는 테트라하이드로푸란이고, TFA는 트리플루오로아세트산이고, DMAP는 4-디메틸아미노피리딘이고, HOBT는 N-히드록시벤조트리아졸이고, R¹ 및 R²는 상기에서 정의한 바와 같다.

23> 반응식 1을 구체적으로 설명하면, 3-아미노-4-메톡시 벤조산 (화합물 II)을 메탄올에 0.5 내지 1 M 농도로 녹인 후 상온에서 H₂SO₄를 첨가하고 가열 환류시켜 3-아미노-4-메톡시 벤조산 메틸 에스테르 (화합물 III)를 얻는다.

24> 상기 화합물 III에 무수 p-톨루엔설폰산과 4-클로로벤조니트릴을 넣고 고온, 바람직하게는 150 내지 200℃에서 교반 환류시킨다. 여기에 상온에서 5% NaCl 수용액을 첨가한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여

3-[(4-클로로-N-클로로-벤즈이미도일)-아미노]-4-메톡시-벤조산 메틸 에스테르 (화합물 IV)를 얻는다.

5> 상기 화합물 IV를 50%의 메탄올 수용액에 0.3 내지 0.4 M 농도로 녹인 후 상온에서 2 M 농도의 Na_2CO_3 수용액을 첨가하고 가열 환류시켜 2-(4-클로로-페닐)-7-메톡시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (화합물 V)를 얻는다. 상기 화합물 V를 0.3 내지 0.4 M 농도로 톨루엔에 녹인 후 알루미늄 클로라이드 (첨가량: 4.5 당량)를 넣고 가열 환류시켜 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (화합물 VI)을 얻는다.

16> 상기 화합물 VI를 메탄올에 0.3 내지 0.4 M 농도로 녹인 후 상온에서 H_2SO_4 를 첨가 (첨가량: 5 당량)하고 가열 환류시켜 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (화합물 VII)를 얻는다. 그 후, (4-브로모메틸페녹시)메틸 폴리스티렌 왕 수지 (wang resin)를 DMF에 녹인 후 화합물 VII, Cs_2CO_3 및 KI를 1 : 3 : 3 : 3의 몰비로 넣고 50 내지 60°C에서 1 내지 24시간 동안 교반시켜 왕 수지로 지지된 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (화합물 VIII)를 얻는다.

27> 상기 화합물 VIII를 THF에 녹인 후, $\text{LiO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 을 $\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 에 미리 녹인 용액을 넣어 가열 환류시켜 왕 수지로 지지된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (화합물 IX)을 얻는다.

28> 상기 화합물 IX을 DMF에 녹인 후 화합물 IX에 대하여 $\text{NH-R}^1\text{R}^2$, EDCI, DMAP, HOBt를 1 : 3 : 3 : 3의 몰비로 넣고 상온에서 교반시켜 왕 수지로 지지된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 아릴/알킬아미드 (화합물 X)를 얻는다.

- 29> 상기 화합물 X를 CH_2Cl_2 에 녹인 후 트리플루오로아세트산 (TFA)을 1 : 10의 비율로 넣고 상온에서 교반시켜 일반식 I의 화합물 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 아틸/알킬아미드를 얻는다.
- 30> 상기 방법으로 제조된 일반식 I의 화합물로부터 당분야에 공지된 방법들을 이용하여 약학적으로 허용가능한 그의 염, 수화물, 용매화물, 이성체 등을 제조할 수 있다. 이와 같이 제조된 본 발명의 일반식 I의 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체는 당뇨 및 치매와 관련된 효소인 글리코젠 합성효소 키나아제 3β (GSK- 3β)의 활성을 억제하며, 1 내지 10,000 nM의 IC_{50} 값을 나타낸다.
- 31> 따라서, 본 발명은 일반식 I의 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체를 유효성분으로 하고 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 GSK- 3β 의 과도한 작용에 의해 야기되는 질환의 예방 및 치료용 조성물을 제공한다. 상기 GSK- 3β 의 과도한 작용에 의해 야기되는 질환으로는 비만, 치매, 당뇨병 등이 있다.
- 32> 상기 조성물은 다양한 경구 또는 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있다. 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 캡셀제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제 (예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제 (예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유할 수 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제를 함유할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼

합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다.

- 33> 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있다.
- 34> 본 발명의 약학 조성물은 목적하는 바에 따라 정맥내, 근육내 등의 경로를 통해 비경구 투여하거나 경구 투여할 수 있으며, 일반식 I의 화합물로서 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 100 mg, 바람직하게는 0.1 내지 50 mg의 양을 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다. 특정 환자에 대한 투여용량 수준은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법 및 배설률, 그리고 약제 혼합 및 질환의 중증도에 따라 변화시킬 수 있다.
- 35> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.
- 36> 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- 37> 제조예 1: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 아릴/알킬아미드의 제조
- 38> (단계 1) 3-아미노-메톡시 벤조산 메틸 에스테르의 합성
- 39> 3-아미노-4-메톡시 벤조산 (40 g, 239 mmol)을 메탄올 500 ml에 녹인 후 상온에서 H_2SO_4 (38.14 ml, 717 mmol)를 한 방울씩 넣은 다음, 12시간 동안 가열 환류시켰다. 상온으로 온도

를 내린 다음 감압농축하여 메탄올을 제거한 후 1 M NaHCO₃ 수용액으로 중화시켰다. 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하여 감압농축한 후 재결정 (EA/헥산)하여 90% 수율로 표제 화합물 (39 g, 0.215 mol)을 얻었다.

10> ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.87-7.78 (2H, m), 7.22 (1H, d), 3.93 (3H, s), 3.82 (3H, s)

11> 분자량: 181

12> (단계 2) 3-[(4-클로로-N-클로로-벤즈이미도일)-아미노]-4-메톡시-벤조산 메틸 에스테르의 합성

13> 무수 *p*-톨루엔설폰산 (41.99 g, 220.76 mmol)을 120℃까지 가열하여 녹인 후 단계 1에서 합성한 3-아미노-메톡시 벤조산 메틸 에스테르 (20 g, 110.38 mmol)와 4-클로로벤조니트릴 (22.78 g, 165.57 mmol)을 넣고 8시간 동안 160℃에서 교반 환류시켰다. 상온으로 온도를 내려 1 M NaHCO₃ 수용액으로 반응을 중지시킨 다음 EA로 추출하고 무수 MgSO₄로 건조하여 감압농축하였다. 50% 메탄올 수용액 500 mL에 녹인 후 상온에서 5% NaOCl 수용액 (197 mL, 132.46 mmol)을 한 방울씩 넣는다. 5분 후 EA로 추출하고 무수 MgSO₄로 건조하여 감압농축시킨 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (MeOH/CHCl₃ = 5/95, Merck사 Silicagel 60)로 분리하여 50% 수율로 표제 화합물 (19.43 g, 55.19 mmol)을 얻었다.

14> ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄): δ 7.62 (2H, m), 7.22-7.15 (4H, m), 6.59 (1H, s), 4.00-3.80 (6H, d)

15> 분자량: 352

16> (단계 3) 2-(4-클로로-페닐)-7-메톡시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르의 합성

7> 상기 단계 2에서 합성한 3-[(4-클로로-N-클로로-벤즈이미도일)-아미노]-4-메톡시-벤조산 메틸 에스테르 (5.5 g, 15.63 mmol)를 50% 메탄올 수용액 40 ml에 녹인 후 상온에서 Na_2CO_3 (3.53 g, 33.26 mmol)을 소량의 물에 녹인 수용액을 한 방울씩 넣은 다음 5분 동안 가열 환류시켰다. 상온으로 온도를 내려 EA로 추출하여 감압농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 52% 수율로 표제 화합물 (2.57 g, 8.13 mmol)을 얻었다.

8> ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.15 (2H, d), 7.95 (1H, d), 7.51 (2H, m), 6.75 (1H, d), 4.06 (3H, s)

9> 분자량: 316

10> (단계 4) 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산의 합성

11> 상기 단계 3에서 합성한 2-(4-클로로-페닐)-7-메톡시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (1.0 g, 3.16 mmol)를 톨루엔 10 ml에 녹인 후 알루미늄 클로라이드 (2.11 g, 15.8 mmol)를 넣고 8시간 동안 가열 환류시켰다. 상온으로 온도를 내린 후 3 N HCl로 반응을 중지시킨 다음 0.5시간 동안 교반시켰다. 생긴 침전물을 여과하여 벤젠으로 씻고 난 후 건조하여 82% 수율로 표제 화합물 (745 mg, 2.59 mmol)을 얻었다.

12> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.06 (3H, m), 7.50 (2H, m), 6.97 (1H, d)

13> 분자량: 288

14> (단계 5) 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르의 합성

15> 상기 단계 4에서 합성한 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (200 mg, 0.69 mmol)을 메탄올 5 ml에 녹인 후 상온에서 H_2SO_4 (0.18 ml, 3.45 mmol)을 한 방

울씩 넣은 다음 15시간 동안 가열 환류시켰다. 상온으로 온도를 내린 다음 감압농축하여 메탄올을 제거한 후 1 M NaHCO₃ 수용액으로 중화시켰다. EA로 추출하여 감압농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (MeOH/CHCl₃ = 5/95, Merck사 Silicagel 60)로 분리하여 80% 수율로 표제 화합물 (166 mg, 0.55 mmol)을 얻었다.

56> ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄): δ 10.75 (1H, Br), 7.89 (3H, m), 7.46 (2H, d), 6.82 (1H, d), 3.39 (3H, s)

57> 분자량: 302

58> (단계 6) 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르의 합성

59> (4-브로모메틸페녹시)메틸 폴리스티렌 왕 수지 (476 mg, 0.67 mmol)를 DMF 5 mL에 녹인 후 상기 단계 5에서 합성한 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (567 mg, 2.01 mmol), Cs₂CO₃ (655 mg, 2.01 mmol), KI (334 mg, 2.01 mmol)를 넣고 50-60°C에서 12시간 동안 교반시켰다. 온도를 상온으로 내려 반응물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 98% 수율로 표제 화합물 (608 mg, 0.65 mmol)을 얻었다.

60> (단계 7) 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산의 합성

61> 상기 단계 6에서 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (570 mg, 0.47 mmol)를 THF에 녹인 후, LiOH·H₂O (99 mg, 2.35

mmol)을 MeOH-H₂O (혼합비 = 1 : 1) 10 ml에 미리 녹인 용액 5 ml을 넣어 5시간 동안 가열 환류시켰다. 온도를 상온으로 내려 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 90% 수율로 표제 화합물 (551 mg, 0.42 mmol)을 얻었다.

32> (단계 8) 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 아릴/알킬아미드의 합성

33> 상기 단계 7에서 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 NH-R¹R² (0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 50-99% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

34> (단계 9) 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 아릴/알킬아미드의 합성

35> 상기 단계 8에서 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 아릴/알킬아미드 (0.03 mmol)를 2 ml CH₂Cl₂에 녹인 후 2 ml 트리플루오로아세트산을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 90% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

66> 실시예 1: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 페닐아미드

7> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 mL에 녹인 후 아닐린 (9 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 결합된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 아마이드 (R² = 페닐)를 얻었다.

18> 상기 화합물 전량을 CH₂Cl₂ 2 mL에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 mL을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 90% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

39> ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄): δ 8.18 (2H, d), 8.11 (1H, d), 7.80 (2H, d), 7.67 (2H, d), 7.40 (2H, t), 7.15 (1H, t), 6.89 (1H, d)

70> 분자량: 363

71> 실시예 2: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 벤질아מיד

72> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 mL에 녹인 후 벤질아민 (10 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 결합된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 벤질아מיד (R² = 벤질)를 얻었다.

- 3> 상기 화합물 전량 CH_2Cl_2 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 80% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.
- 4> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.10 (2H, d), 7.88 (1H, d), 7.66 (2H, d), 7.42-7.23 (5H, m), 6.92 (1H, d), 4.68 (2H, s)
- 5> 분자량: 377
- 6> 실시예 3: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-니트로-벤질)-아미드
- 7> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 4-트리벤질아민 히드록시클로라이드 (17 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 결합된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-니트로-벤질)-아미드 ($\text{R}^2 =$ 4-니트로-벤질)를 얻었다.
- 78> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 80% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

79> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.20 (2H, d), 7.90 (2H, d), 7.88 (1H, s), 7.69-7.51 (4H, m), 6.91 (1H, d), 4.76 (2H, s)

30> 분자량: 422

31> 실시예 4: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-아미노-벤질)-아미드

32> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 4-아미노벤질아민 히드록시클로라이드 (17 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-아미노-벤질)-아미드 ($\text{R}^2 = 4\text{-아미노-벤질}$)를 얻었다.

83> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml를 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 80% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

84> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.20 (2H, d), 7.90 (2H, d), 7.88 (1H, s), 7.69-7.51 (4H, m), 6.91 (1H, d), 4.76 (2H, s)

85> 분자량: 392

36> 실시예 5: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 펜에틸 아마이드

37> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 펜에틸아민 (11 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 펜에틸 아마이드 (R² = 펜에틸)를 얻었다.

88> 상기 화합물 전량을 CH₂Cl₂ 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 80% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

89> ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄): δ 8.03 (2H, d), 7.79 (1H, d), 7.64 (2H, m), 7.37-7.15 (5H, m), 6.84 (1H, d), 3.75 (2H, t), 2.99 (2H, t)

90> 분자량: 391

91> 실시예 6: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-니트로-펜에틸)-아מיד

92> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 4-니트로페에틸아민 (12 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF,

MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-니트로-펜에틸)-아미드 (R² = 4-니트로펜에틸)를 얻었다.

33> 상기 화합물 전량을 CH₂Cl₂ 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

34> ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄): δ 8.18 (2H, d), 8.05 (2H, d), 7.80 (1H, d), 7.64 (2H, d), 7.56 (2H, d), 6.88 (1H, d), 3.80 (2H, t), 3.11 (2H, t)

35> 분자량: 436

36> 실시예 7: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-아미노-펜에틸)-아미드

37> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 4-아미노펜에틸아민 (12mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 결합된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-아미노-펜에틸)-아미드 (R² = 4-아미노펜에틸)를 얻었다.

38> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

39> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.11 (2H, d), 7.83 (1H, d), 7.64 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.31 (2H, d), 6.82 (1H, d), 3.78 (2H, t), 3.07 (2H, t)

40> 분자량: 406

41> 실시예 8: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-히드록시-펜에틸)-아미드

42> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 4-히드록시펜에틸 아민 (12 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 결합된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-히드록시-펜에틸)-아미드 ($\text{R}^2 = 4\text{-히드록시-펜에틸}$)를 얻었다.

43> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 80% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

- 14> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 7.82 (1H, d), 7.73 (2H, d), 7.65 (2H, d), 7.12 (2H, d), 7.00 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.74 (1H, d), 3.71 (2H, t), 2.87 (2H, t)
- 15> 분자량: 407
- 16> 실시예 9: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (3-히드록시-4-메톡시-펜에틸)-아미드
- 17> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 mL에 녹인 후 3-히드록시-4-메톡시-펜에틸아민 (13 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (3-히드록시-4-메톡시-펜에틸)-아미드 ($\text{R}^2 = 3\text{-히드록시-4-메톡시-펜에틸}$)를 얻었다.
- 18> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 mL에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 mL을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.
- 19> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.10-7.37 (3H, m), 7.36-6.43 (6H, m), 3.72 (3H, s), 3.70 (2H, t), 2.81 (2H, t)
- 10> 분자량: 437

11> 실시예 10: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-히드록시-시클로헥실)-아미드

12> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 4-히드록시-시클로아민 (10 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 결합된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-히드록시-시클로헥실)-아미드 (R² = 4-히드록시-시클로헥실)를 얻었다.

13> 상기 화합물 전량을 CH₂Cl₂ 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

14> ¹H NMR (CH₃OH-d₄): δ 8.15 (2H, d), 7.84 (1H, d), 7.69 (2H, d), 6.90 (1H, d), 3.95 (1H, m), 3.58 (1H, m), 2.28-1.95 (4H, m), 1.83-1.25 (4H, m)

15> 분자량: 385

16> 실시예 11: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 부틸아미드

17> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 부틸아민 (7 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를

넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 부틸아미드 (R² = 부틸)를 얻었다.

18> 상기 화합물 전량을 CH₂Cl₂ 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

19> ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄): δ 8.10 (2H, d), 7.88 (1H, d), 7.66 (2H, d), 6.92 (1H, d), 3.42 (2H, t), 1.78-1.56 (2H, m), 1.55-1.34 (2H, t), 0.97 (3H, t)

20> 분자량: 343

21> 실시예 12: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (2-몰포린-4-일-에틸)-아미드

22> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 4-(2-아미노에틸)몰포린 (12 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (2-몰포린-4-일-에틸)-아미드 (R² = 2-몰포린-4-일-에틸)를 얻었다.

- 23> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.
- 24> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.16 (2H, d), 7.88 (1H, d), 7.70 (2H, d), 6.94 (1H, d), 4.14-3.92 (2H, m), 3.90 (2H, t), 3.89-3.72 (2H, m), 3.84-3.57 (2H, m), 3.48 (2H, t), 3.30-3.04 (2H, m)
- 25> 분자량: 400
- 26> 실시예 13: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 {4-[2-(톨루엔-4-설폰아미노)-에틸]-페닐}-아미드
- 27> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 N-[2-(4-아미노-페닐)-에틸]-4-메틸-벤젠설폰아미드 (26 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 {4-[2-(톨루엔-4-설폰아미노)-에틸]-페닐}-아미드 ($\text{R}^2 = 4\text{-[2-(톨루엔-4-설폰아미노)-에틸]-페닐}$)를 얻었다

- 28> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.
- 29> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.18 (2H, d), 7.98 (1H, d), 7.80-7.60 (6H, m), 7.36 (2H, d), 7.16 (2H, d), 6.94 (1H, d), 3.09 (2H, t), 2.74 (2H, t), 2.41 (3H, s)
- 30> 분자량: 560
- 31> 실시예 14: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [4-(2-메탄설폰아미노-에틸)-페닐]-아미드
- 32> 상기 제조에 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 N-[2-(4-아미노-페닐)-에틸]-메탄설폰아미드 (20 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [4-(2-메탄설폰아미노-에틸)-페닐]-아미드 ($\text{R}^2 = 4-(2\text{-메탄설폰아미노-에틸})\text{-페닐}$)를 얻었다.
- 33> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 90% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

14> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.15 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.72 (2H, d), 7.62 (2H, d), 7.28 (2H, d), 6.85 (1H, d), 3.32 (2H, t), 2.85 (3H, s), 2.84 (2H, t),

15> 분자량: 484

16> 실시예 15: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 {2-[4-(톨루엔-4-설폰아미노)-페닐]-에틸}-아민

17> 상기 제조에 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 mL에 녹인 후 N-[4-(2-아미노-에틸)-페닐]-4-메틸-벤젠설폰아미드 (26 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 {2-[4-(톨루엔-4-설폰아미노)-페닐]-에틸}-아민 ($\text{R}^2 = 2\text{-[4-(톨루엔-4-설폰아미노)-페닐]-에틸}$)을 얻었다.

18> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 mL에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 mL을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

19> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.08 (2H, d), 7.77 (1H, d), 7.69 (2H, d), 7.55 (1H, d), 7.15 (3H, m), 6.98 (2H, d), 6.88 (1H, d), 3.65 (2H, t), 2.86 (2H, t), 2.31 (3H, s)

20> 분자량: 560

41> 실시예 16: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [2-(4-메탄설폰아미노-페닐)-에틸]-아미드

42> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 N-[4-(2-아미노-에틸)-페닐]-메탄설폰아미드 (20 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [2-(4-메탄설폰아미노-페닐)-에틸]-아미드 (R² = 2-(4-메탄설폰아미노-페닐)-에틸)를 얻었다.

43> 상기 화합물 전량을 CH₂Cl₂ 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

44> ¹H NMR (CH₃OH-d₄): δ 8.08 (2H, d), 7.79 (1H, d), 7.69 (2H, d), 7.29-7.16 (4H, dd), 6.89 (1H, d), 3.71 (2H, t), 2.95 (2H, t), 2.88 (3H, s)

45> 분자량: 484

46> 실시예 17: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [4-(2-에탄설폰아미노-에틸)-페닐]-아미드

47> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 N-[2-(4-아미노-

[4-(2-에탄설폰아미노-에틸)-페닐]-아미드 (R^2 = 4-(2-에탄설폰아미노-에틸)페닐)를 얻었다.

¹H-NMR (CH₃OH-*d*₄): δ 8.17 (2H, d), 8.09 (2H, d), 7.73 (2H, d), 7.63 (2H, d), 7.29 (2H, d), 3.31 (2H, t), 2.98 (2H, q), 2.85 (2H, t), 1.24 (3H, t)

51> 실시예 18: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [2-(4-에탄설폰닐아미노-페닐)-에틸]-아미드

72-47

에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [2-(4-에탄설폰아미노-페닐)-에틸]-아미드 (R^2 = 2-(4-에탄설폰아미노-페닐)-에틸)를 얻었다.

53> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

54> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.13-8.05 (3H, m), 7.80-7.65 (3H, m), 7.28-7.16 (4H, m), 3.69 (2H, t), 2.99 (2H, q), 2.89 (2H, t), 1.28 (3H, t)

55> 분자량: 498

56> 실시예 19: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 {4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-에틸]-페닐}-아미드

57> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 2-[2-(4-아미노-페닐)-에틸]-이소인돌-1,3-디온 (24 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 {4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-에틸]-페닐}-아미드 (R^2 = 4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-에틸]-페닐)를 얻었다.

58> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 90% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

59> ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.16 (2H, d), 8.02 (1H, d), 7.86-7.76 (4H, m), 7.75-7.61 (4H, m), 7.22 (2H, d), 6.95 (1H, m), 3.90 (2H, t), 2.97 (2H, t)

60> 분자량: 536

61> 실시예 20: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산
{2-[4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-페닐]-에틸}-아미드

62> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 2-[4-(2-아미노-에틸)-페닐]-이소인돌-1,3-디온 (24 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 {2-[4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-페닐]-에틸}-아미드 (R^2 = 2-[4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-페닐]-에틸)를 얻었다.

33> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

34> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.10 (2H, d), 7.91-7.85 (4H, m), 7.80 (1H, d), 7.68 (2H, m), 6.98 (1H, d), 7.40 (4H, dd), 6.93 (1H, m), 3.75 (2H, t), 3.07 (2H, t)

35> 분자량: 536

36> 실시예 21: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 {4-[2-(티오펜-2-설포닐아미노-에틸)-페닐]-아미드

37> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 mL에 녹인 후 티오펜-2-설포산 [2-(4-아미노-페닐)-에틸]-아미드 (26 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 {4-[2-(티오펜-2-설포닐아미노-에틸)-페닐]-아미드 ($\text{R}^2 = 4\text{-[2-(티오펜-2-설포닐아미노)-에틸]-페닐}$)를 얻었다.

38> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 mL에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 mL을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

39> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.15 (2H, d), 7.97 (2H, d), 7.75-7.57 (6H, m), 7.19 (2H, d), 6.92 (1H, d), 3.17 (2H, t), 2.77 (2H, t)

70> 분자량: 552

71> 실시예 22: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (5-니트로피리딘-2-아미노-에틸)-아미드

72> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 mL에 녹인 후 2-(2-아미노에틸아미노)-5-니트로피리딘 (17 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (5-니트로피리딘-2-아미노-에틸)-아미드 (R² = 5-니트로피리딘-2-아미노-에틸)를 얻었다.

73> 상기 화합물 전량을 CH₂Cl₂ 2 mL에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 mL을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

74> ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄): δ 8.83 (1H, d), 8.11-8.05 (1H, m), 7.86-7.81 (3H, m), 7.68-7.60 (2H, m), 6.90 (1H, d), 6.60-6.54 (1H, d), 3.71-3.60 (4H, m)

75> 분자량: 452

76> 실시예 23: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (2-피리딘-2-일-에틸)-아미드

77> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 mL에 녹인 후

⁷⁸⁾ 상기 화합물 전량을 CH₂Cl₂ 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

30> 분자량: 392

32> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 1-(3-아미노프로필)-2-피롤리돈 (13 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-프로필]-아미드 ($R^2 = 3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-프로필$)를 얻었다.

33> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

34> 1H NMR (CH_3OH-d_4): δ 8.21-8.11 (2H, m), 7.82 (1H, d), 7.63-7.53 (2H, m), 6.86 (1H, m), 3.60-3.38 (6H, m), 2.38 (2H, t), 2.03 (2H, t), 1.89 (2H, m)

35> 분자량: 412

86> 실시예 25: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (3-몰포린-4-일-프로필)-아미드

87> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 4-(3-아미노프로필)-몰포린 (13 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (3-몰포린-4-일-프로필)-아미드 ($R^2 = 3-몰포린-4-일-프로필$)를 얻었다.

88> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

89> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.21-8.10 (2H, m), 7.85 (1H, d), 7.61-7.54 (2H, m), 6.80 (1H, d), 4.05 (2H, t), 3.81 (2H, t), 3.68-3.46 (4H, m), 3.17 (2H, t), 2.11 (2H, m)

90> 분자량: 414

91> 실시예 26: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아미드

92> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 1-(3-아미노프로필)이미다졸 (12 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아미드 ($\text{R}^2 =$ 3-이미다졸-1-일-프로필)를 얻었다.

93> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

14> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 9.03 (1H, d), 8.18 (2H, t), 7.81 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.64-7.53 (3H, m), 6.84 (1H, d), 4.40 (2H, t), 3.60 (2H, t), 2.29 (2H, m)

15> 분자량: 395

16> 실시예 27: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드

17> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 mL에 녹인 후 3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-프로필아민 (20 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드 ($\text{R}^2 = 3-(4\text{-메틸-이미다졸-1-일})\text{-프로필}$)를 얻었다.

18> 상기 화합물 전량을 CH_2Cl_2 2 mL에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 mL을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH_2Cl_2 로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

19> ^1H NMR ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.85 (1H, d), 8.17 (2H, t), 7.87 (1H, m), 7.68-7.57 (2H, m), 7.40 (1H, d), 6.89 (1H, d), 4.32 (2H, t), 3.59 (2H, m), 2.37-2.20 (5H, m)

20> 분자량: 409

11> 실시예 28: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [3-(4,5-디클로로-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드

12> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 3-(4,5-디클로로-이미다졸-1-일)-프로필아민 (29 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [3-(4,5-디클로로-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드 ($R^2 = 3-(4,5-디클로로-이미다졸-1-일)-프로필$)를 얻었다.

13> 상기 화합물 전량을 CH₂Cl₂ 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

14> ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄): δ 8.13 (2H, t), 7.85-7.78 (2H, m), 7.65-7.55 (2H, m), 6.87 (1H, d), 4.18 (2H, t), 3.54 (2H, m), 2.18 (2H, m)

15> 분자량: 474

16> 실시예 29: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [3-(2-메틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드

17> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 3-(2-메틸-이미다졸-1-일)-프로필아민 (20 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [3-(2-메틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드 ($R^2 = 3-(2-메틸-이미다졸-1-일)-프로필$)를 얻었다.

18> 상기 화합물 전량을 CH₂Cl₂ 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

19> ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄): δ 8.21-8.09 (3H, m), 7.68 (1H, d), 7.60-7.55 (3H, m), 7.36 (1H, d), 4.28 (2H, t), 3.63 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.28 (2H, m)

10> 분자량: 421

11> 실시예 30: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [3-(2-펜틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드

12> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 DMF 2 ml에 녹인 후 3-(2-페닐-이미다졸-1-일)-프로필아민 (30 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09

mmol), HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 연결된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산

[3-(2-펜틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드 ($R^2 = 3-(2\text{-페닐-이미다졸-1-일})\text{-프로필}$)를 얻었다.

13> 상기 화합물 전량을 CH₂Cl₂ 2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 2 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

14> ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄): δ 8.13 (2H, d), 7.87 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.64-7.53 (5H, m), 7.47-7.25 (3H, m), 6.80 (1H, d), 4.41 (2H, t), 3.53 (1H, t), 2.27 (2H, m)

15> 분자량: 473

16> 실시예 31: 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 싸이클로헥실-아미드

17> 상기 제조예 1과 동일한 방법에 따라 합성한 왕 수지 지지 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (36 mg, 0.03 mmol)을 3 ml의 DMF에 녹인 후 피페리딘 (7.7 mg, 0.09 mmol), EDCI (18 mg, 0.09 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol) 및 HOBt (12 mg, 0.09 mmol)를 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, DMF, MeOH, CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 중간 화합물로 왕 수지에 결합된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 싸이클로헥실-아미드를 얻었다.

18> 상기 화합물 30 mg을 CH₂Cl₂ 0.2 ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 0.3 ml을 넣고 상온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 여과한 다음, MeOH과 CH₂Cl₂로 차례로 세척한 후 건조하여 85% 이상의 수율로 표제 화합물을 얻었다.

19> ¹H NMR (CH₃OH-*d*₄): δ 8.10 (2H, d), 7.88 (1H, d), 7.66 (2H, d), 6.92 (1H, d), 3.53-3.29 (4H, m), 1.82-1.41 (6H, m)

20> 분자량 : 355

21> 시험예 1: GSK-3β의 효소활성 억제능 분석

22> 상기에서 제조된 화합물들의 GSK-3β 효소활성 억제능은 숄츠 (Shultz) 등의 방법 (USP 제6153618호)을 변형하여 수행하였고, 실험에 사용된 GSK-3β는 유전자 재조합 방법에 의해 대장균으로부터 제조하였다.

23> 유전자 재조합 방법에 의한 GSK-3β의 제조는 다음과 같다. 인간의 GSK-3β를 코드하는 폴리뉴클레오티드는 인간 GSK-3β 유전자의 염기서열 (GenBank 등재번호: L33801)을 이용하여 이를 코드하는 폴리뉴클레오티드의 5'-말단과 3'-말단에 대응하는 중합효소 연쇄반응 (polymerase chain reaction, PCR)용 프라이머를 고안하여 합성한 후, 인간의 DNA를 주형으로 한 PCR 반응에 의하여 증폭하였다. 이로부터 증폭된 DNA를 제한효소 BamH1/XhoI으로 절단하여 얻은 유전자 단편을 pGex 벡터 (Amersham Biosciences, Inc.)의 동일한 제한효소 절단부위에 삽입한 후 대장균 BL21 (DE3) 균주 (Novagen, Inc.)에 형질전환하였다. 형질전환된 대장균 균주를 100 μg/ml의 앰피실린이 함유된 루리아 배지 (LB; 1% 박토트립톤, 0.5% 효모 추출물, 1% 염화나트륨)에 접종한 후 37℃에서의 세균의 흡광도가 600 nm에서 약 0.5 정도가 될 때까지 배

양하였다. 그 후 배양온도를 18℃로 낮춘 후 IPTG를 최종농도가 0.5 mM이 되게 첨가하였다. IPTG를 첨가하고 16시간 후에 10,000 ×에서 10분간 원심분리하여 세포 침전물을 회수하였다. 회수한 세포 침전물을 30 mM 트리스-HCl (pH 7.5), 100 mM NaCl, 5% 글리세롤, 2 mM DTT 조성의 완충용액에 현탁시킨 다음, 얼음중탕에서 초음파 분쇄기 (Sonic Dismembrator, Fisher, 미국)를 이용하여 세포를 파쇄하였다. 상기 용액을 원심분리기로 16,000 rpm에서 30분간 원심 분리한 후 그 상층액을 이후의 단백질 정제 과정에 이용하였다. 이로부터 얻은 상층액을 상기의 완충용액으로 미리 평형된 GST 칼럼 (파마시아, 미국)에 결합시킨 후 5 mM 글루타치온을 이용하여 용출하였고, 용출액을 SDS-PAGE에 걸어 GSK-3β 단백질 부분만 회수한 후 트롬빈을 이용하여 GST 단백질 부분을 절단하였다. 이로부터 얻은 GSK-3β 단백질 부분을 20 mM HEPES (pH 7.5), 5% 글리세롤, 2 mM DTT 조성의 완충용액으로 NaCl 농도가 50 mM 정도가 되도록 희석한 후, 상기 완충용액으로 평형된 모노 S 칼럼 (파마시아, 미국)에 결합시키고 0 내지 1 M NaCl 농도 구배로 용출하여 전기영동으로 확인한 후 GSK-3β 단백질 부분만을 모았다. 이렇게 정제한 단백질을 적정농도로 농축하여 효소활성 억제능 측정에 사용하였다.

24> 한편, 상기 실시예 1 내지 31에서 수득된 각각의 화합물을 디메틸설폭사이드 (DMSO)에 12.5 mM 농도로 준비된 시료 화합물을 희석하여 사용하였다. 효소 반응은 50 mM 트리스-HCl (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 1 mM EDTA 및 1 mM DTT를 함유하는 완충용액에서 수행하였다. 상기 완충용액에 기질로 100 μM 포스포-크랩 펩타이드 (phospho-CREB peptide, NEB, USA) 및 ATP 100 μM과 ³²P-ATP를 1 μCi 첨가한 후 재조합 GSK-3β를 100 nM 농도로 첨가하고 30℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응액 25 μl에 5 μl의 5% 인산용액 (phosphoric acid)을 첨가함으로써 반응을 정지시킨 후 15,000 rpm에서 10분간 원심 분리하였다. 이로부터 얻은 상등액 20 μl를 왓만 (Whatman) p81 여과지에 점적한 후 상기 여과지를 0.5% 인산용액에 넣어 10분

간 세척하였다. 세척과정을 3회 더 반복한 후 건조시키고 β -카운터 (Packard, USA)를 이용하여 여과지의 cpm (counter per minutes)을 측정하였다.

25> 효소 저해능은 시료 화합물을 디메틸설폭사이드 (DMSO)에 용해시켜 제조한 용액을 전체 반응액의 5% 이내로 첨가하여 평가하였다. 또한, 효소 저해능은 시험 화합물이 없는 상태에서의 cpm 값에 대한 시료 화합물 존재시의 cpm 값을 백분율로 표시하였으며 50%의 효소활성을 저해하는 화합물의 농도를 IC₅₀ 값으로 판정하였고, 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

26> 【丑 1】

화합물	효소 저해능	화합물	효소 저해능	화합물	효소 저해능
실시예 1	A	실시예 12	D	실시예 23	D
실시예 2	A	실시예 13	C	실시예 24	D
실시예 3	A	실시예 14	C	실시예 25	D
실시예 4	A	실시예 15	B	실시예 26	C
실시예 5	A	실시예 16	B	실시예 27	B
실시예 6	A	실시예 17	C	실시예 28	B
실시예 7	B	실시예 18	B	실시예 29	C
실시예 8	A	실시예 19	D	실시예 30	C
실시예 9	B	실시예 20	B	실시예 31	C
실시예 10	B	실시예 21	A		
실시예 11	A	실시예 22	A		

27> A: 5 mM 농도로 처리했을 때 90%이상의 저해 활성;

28> B: IC₅₀ 값이 1 내지 100 nM 사이;

9> C: IC₅₀ 값이 100 내지 5000 nM 사이;

10> D: 5 mM 농도로 처리했을 때 70 내지 90%의 저해 활성

【발명의 효과】

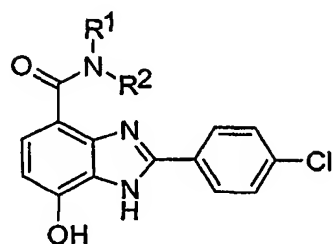
11> 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 화합물은 인슐린 대사에 중요한 역할을 하는 GSK-3 β 의 효소활성을 억제함으로써 당뇨, 치매 및 비만과 같이 GSK-3 β 의 과도한 작용에 의해 야기되는 질환의 예방 및 치료에 유용하게 이용될 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 일반식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체:

< 화학식 1 >



(I)

상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소;

비치환되거나 쇠 중의 탄소 위에 치환된 선형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬, 또는 비치환되거나 쇠 중의 탄소 위에 치환되고 쇠 중의 탄소가 질소, 황 또는 산소로 하나 이상 치환된 선형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬

(여기서, 탄소 위에 치환될 수 있는 치환기는 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 설포닐아미드, 알칸설포닐 또는 아미드;

비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 아미드, 디옥소이소인돌로 치환된 방향족;

히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 또는 아미드로 치환된 방향족으로 치환된 설포닐아미노로 치환된 방향족;

비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 또는 아미드로 치환되고 고리 중에 질소, 황 또는 산소를 포함하는 방향족; 또는

비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 또는 아미드로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬임); 또는

비치환되거나 치환기를 가진 방향족, 또는 비치환되거나 치환기를 가지고 고리 중에 질소, 황 또는 산소를 포함하는 방향족

(여기에서, 상기 치환기는 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 설포닐아미드, 알칸설포닐 또는 아미드;

비치환되거나 쇠 중의 탄소 위에 치환된 선형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬; 또는

쇠 중의 탄소가 질소, 황 또는 산소로 하나 이상 치환된 선형 또는 환형 C₁-C₆ 알킬이고,

상기 알킬에 치환될 수 있는 치환기는 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 설포닐아미드, 알칸설포닐 또는 아미드;

비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 아미드 또는 디옥소이소인돌로 치환된 방향족;

히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 설포닐아미드, 알칸설포닐 또는 아미드로 치환된 방향족으로 치환된 설포닐아미노로 치환된 방향족;

비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 설포닐아미드, 알칸설포닐 또는 아미드로 치환되고 고리 중에 질소, 황 또는 산소를 포함하는 방향족; 또는

비치환되거나 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로 또는 아미드로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬임)

(상기에서 '고리 중에 질소, 황 또는 산소를 포함하는 방향족'은 피롤; 피라졸; 이미다졸;
1,2,3-트리아졸; 1,2,4-트리아졸; 아이속사졸; 옥사졸; 이소티아졸; 티아졸리딘; 티아졸;
1,2,5-옥사디아졸; 1,2,3-옥사디아졸; 1,2,5-티오디아졸; 1,2,3-티오디아졸;
1,3,4-옥사디아졸; 1,3,4-티오디아졸; 피리딘; 피리미딘; 또는 트리아진임);이거나

R^1 및 R^2 는 그들이 부착된 N 원자와 함께 비치환되거나 치환기를 가지고 고리를 형성할 수 있으며 이 고리에는 탄소 외에 황, 산소, 설폰, 설폭사이드, 카르보닐, 비치환되거나 치환된 질소가 포함될 수 있다.

【청구항 2】

제 1항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로 수소;

비치환되거나 OH, NH_2 또는 NO_2 로 치환된 C_1-C_4 알킬;

비치환되거나 OH, C_1-C_4 알킬옥시, NH_2 , NO_2 , 메탄설폰아미노, 에탄설폰아미노, 톨루엔설폰아미노, 디옥소이소인돌로 치환된 방향족으로 치환된 C_1-C_4 알킬;

비치환되거나 OH, NH_2 또는 NO_2 로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬;

비치환되거나 OH, NH_2 , NO_2 또는 옥소기로 치환되고 고리 중에 1 내지 3개의 질소, 황 또는 산소 원자를 포함하는 C_3-C_8 사이클로알킬로 치환된 C_1-C_4 알킬

(여기에서, 고리 중에 1 내지 3개의 질소, 황 또는 산소 원자를 포함하는 사이클로알킬은 몰포린 또는 옥소피롤리딘임);

비치환되거나 OH, NH_2 , 히드록시알킬, 아미노알킬 또는 NO_2 로 치환된 방향족;

비치환되거나 Cl, OH, NH₂, NO₂, C₁-C₄ 알킬 또는 페닐로 치환되고 고리 중에 1 내지 3개의 질소, 황 또는 산소 원자를 포함하는 방향족으로 치환된 C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 아미노 알킬 (여기에서, 고리 중에 1 내지 3개의 질소, 황 또는 산소 원자를 포함하는 방향족은 피롤; 피라졸; 이미다졸; 1,2,3-트리아졸; 1,2,4-트리아졸; 아이속사졸; 옥사졸; 이소티아졸; 티아졸; 1,2,5-옥사디아졸; 1,2,3-옥사디아졸; 1,2,5-티오디아졸; 1,2,3-티오디아졸; 1,3,4-옥사디아졸; 1,3,4-티오디아졸; 피리딘; 피리미딘; 또는 트리아진임); 또는 비치환되거나 OH, NH₂, NO₂, 메탄설폰아미노, 에탄설폰아미노, 톨루엔설폰아미노, 디옥소이소인돌 또는 티오펜설폰아미노로 치환된 C₁-C₄ 알킬로 치환된 방향족이거나, R¹ 및 R²가 그들이 부착된 N 원자와 함께 비치환되거나 OH, NH₂ 또는 NO₂로 치환되고 고리 중에 1 내지 3개의 질소, 황 또는 산소를 포함하는 방향족 고리를 형성하는 화합물이다.

【청구항 3】

제 1항에 있어서,

일반식 I에서 R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소;

비치환되거나 OH, NH₂, NO₂, 몰포린, 니트로피리딘아미노, 피리딘 또는 옥소피롤리딘으로 치환된 C₁-C₄ 알킬;

비치환되거나 Cl, CH₃ 또는 페닐로 치환된 이미다졸로 치환된 C₁-C₄ 알킬;

비치환되거나 OH, NH₂, 메톡시, NO₂, 메탄설폰아미노, 에탄설폰아미노, 톨루엔설폰아미노 또는 디옥소이소인돌로 치환된 페닐로 치환된 C₁-C₄ 알킬;

비치환되거나 OH, NH₂ 또는 NO₂로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬;

비치환되거나 OH, NH₂ 또는 NO₂로 치환된 페닐; 또는

비치환되거나 OH, NH₂, NO₂, 메탄설폰아미노, 에탄설폰아미노, 톨루엔설폰아미노, 디옥
소이소인돌 또는 티오펜설폰아미노로 치환된 C₁-C₄ 알킬로 치환된 페닐이거나,

R¹ 및 R²가 그들이 부착된 N 원자와 함께 비치환되거나 OH, NH₂ 또는 NO₂로 치환된 피페리딘
고리를 형성하는 화합물.

【청구항 4】

제 1항에 있어서,

하기 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 일반식 I의 화합물:

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 페닐아민,

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 벤질아민,

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-니트로-벤질)-아미드,

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-아미노-벤질)-아미드,

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 펜에틸-아미드,

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-아미노-펜에틸)-아미드,

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-아미노-펜에틸)-아미드,

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-히드록시-펜에틸)-아미드,

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (3-히드록시-4-메톡시-펜에틸)-
아미드,

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (4-히드록시-시클로헥실)-아미드

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 부틸아미드,
 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (2-몰포린-4-일-에틸)-아미드,
 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산
 {4-[2-(톨루엔-4-설폰아미노)-에틸]-페닐}-아미드,
 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [4-(2-메탄설폰아미노-에틸)-
 페닐]-아미드,
 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산
 {2-[4-(톨루엔-4-설폰아미노)-페닐]-에틸}-아미드,
 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [2-(4-메탄설폰아미노-페닐)-
 에틸]-아미드,
 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [4-(2-에탄설폰아미노-에틸)-
 페닐]-아미드,
 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [2-(4-에탄설폰아미노-페닐)-
 에틸]-아미드,
 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 {4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드
 로-이소인돌-2-일)-에틸]-페닐}-아미드,
 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산
 {2-[4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-페닐]-에틸}-아미드,
 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산
 {4-[2-(티오펜-2-설폰아미노)-에틸]-페닐}-아미드,

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산

(5-니트로피리딘-2-아미노-에틸)-아미드,

2-(4- 클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (2-피리딘-2-일-에틸)-아미드,

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-프로필]-아미드,

2-(4- 클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산

(3-몰포린-4-일-프로필)-아미드,

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아미드,

2-(4- 클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드,

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산

[3-(4,5-디클로로-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드,

2-(4- 클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [3-(2-메틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드,

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 [3-(2-페닐-이미다졸-1-일)-프로필]-아미드, 및

2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 싸이클로헥실-아미드.

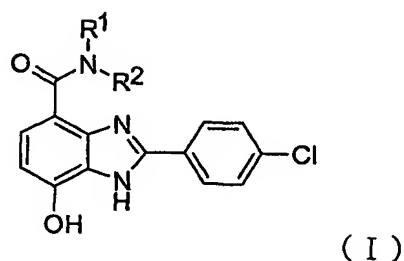
【청구항 5】

- 1) 3-아미노-4-메톡시 벤조산을 메탄올에 녹인 후 H_2SO_4 를 첨가하고 가열 환류시켜 3-아미노-4-메톡시 벤조산 메틸 에스테르를 얻는 단계;
- 2) 얻어진 화합물에 무수 p-톨루엔설폰산과 4-클로로벤조니트릴을 넣고 가열하면서 교반시킨 후 NaOCl 수용액을 첨가하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 3-[(4-클로로-N-클로로-벤즈이미도일)-아미노]-4-메톡시-벤조산 메틸 에스테르를 얻는 단계;
- 3) 얻어진 화합물을 메탄올 수용액에 녹인 후 Na_2CO_3 수용액을 첨가하고 가열 환류시켜 2-(4-클로로-페닐)-7-메톡시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르를 얻는 단계;
- 4) 얻어진 화합물을 톨루엔에 녹인 후 알루미늄 클로라이드를 넣고 가열 환류시켜 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산을 얻는 단계;
- 5) 얻어진 화합물을 메탄올에 녹인 후 상온에서 H_2SO_4 를 첨가하고 가열 환류시켜 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르를 얻는 단계;
- 6) (4-브로모메틸페녹시) 메틸 폴리스티렌 왕 수지를 DMF에 녹인 후 단계 5)에서 얻어진 화합물, Cs_2CO_3 및 KI를 넣고 교반시켜 왕 수지로 지지된 (Wang resin supported) 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르를 얻는 단계;
- 7) 얻어진 화합물을 THF에 녹인 후, $LiOH \cdot H_2O$ 을 메탄올/물 혼합액에 미리 녹인 용액을 넣어 가열 환류시켜 왕 수지로 지지된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산을 얻는 단계;

8) 얻어진 화합물을 DMF에 녹인 후 R^2-NH_2 , EDCI, DMAP 및 HOBt를 넣고 상온에서 교반시켜 왕수지로 지지된 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 아릴/알킬아미드를 얻는 단계; 및

9) 얻어진 화합물을 CH_2Cl_2 에 녹인 후 트리플루오로아세트산 (TFA)을 넣고 상온에서 교반시켜 일반식 I의 2-(4-클로로-페닐)-7-히드록시-1H-벤조이미다졸-4-카르복실산 아릴/알킬아미드 화합물을 얻는 단계를 포함하는, 하기 일반식 I 화합물의 제조방법:

<화학식 1>



상기에서, R^1 및 R^2 는 제 1항에서 정의한 바와 같다.

【청구항 6】

제 1항의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체를 유효성분으로 하는 GSK-3 β 저해제.

【청구항 7】

제 1항의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체를 유효성분으로 하는 GSK-3 β 의 과도한 작용에 의해 야기되는 질환의 예방 및 치료용 약학 조성물.

【청구항 8】

제 7항에 있어서,

상기 질환이 비만, 치매, 뇌졸중, 당뇨병 및 양극성 질환으로 구성된 군으로부터 선택된 것을
특징으로 하는 약학 조성물.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.